

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 3 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 19 日 (2006.1.19)

【公表番号】特表 2005-536577 (P2005-536577A)

【公表日】平成 17 年 12 月 2 日 (2005.12.2)

【年通号数】公開・登録公報 2005-047

【出願番号】特願 2004-513335 (P2004-513335)

【国際特許分類】

**C 0 8 B 37/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 8/60 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/726 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/727 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/737 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 7/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**C 0 8 B 37/10 (2006.01)**

【F I】

C 0 8 B 37/00 H  
 C 0 8 B 37/00 K  
 A 6 1 K 7/00 F  
 A 6 1 K 31/726  
 A 6 1 K 31/727  
 A 6 1 K 31/737  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 C 0 8 B 37/10

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 11 月 18 日 (2005.11.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 1 1

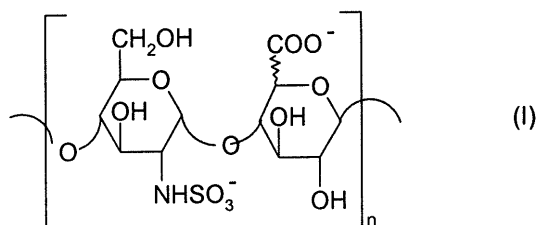
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 1】

鎖混合体であって、その鎖の少なくとも 90% が式 (I) を有する鎖混合体を含む (エ  
 ピ) K 5 - N - 硫酸塩 - 誘導体を出発物質として使用する請求項 1 に記載の方法。

## 【化 1】



ここで、グルクロン酸単位 / イズロン酸単位比が 100 / 0 ~ 40 / 60、 $n$  が 2 ~ 100 の整数、対応するカチオンが化学的又は薬剤上許容されるものである。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 3 1

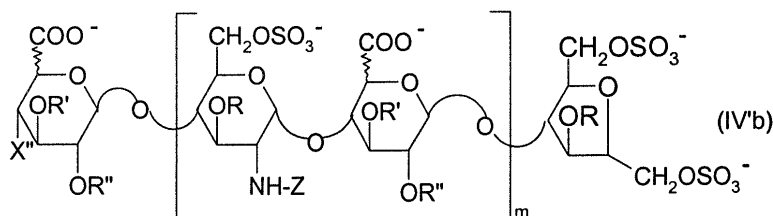
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 3 1】

前記主要種が式 (IV'b) の化合物である請求項 3 0 の LMW-N-アシル-エピ K 5-O-過硫酸塩。

## 【化 9】



ここで、 $R$ 、 $R'$  及び  $R''$  は水素又は  $SO_3^-$ 、 $Z$  は ( $C_2 \sim C_4$ ) アシル、 $X''$  は、 $OH$  又は  $OSO_3^-$ 、 $m$  は 4、5 又は 6、硫酸化度は 3.55 ~ 4、uronate 単位は、グルクロン酸又はイズロン酸単位から出発して、交互に存在し、対応するカチオンは化学的又は薬剤上許容されるものである。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 3 7

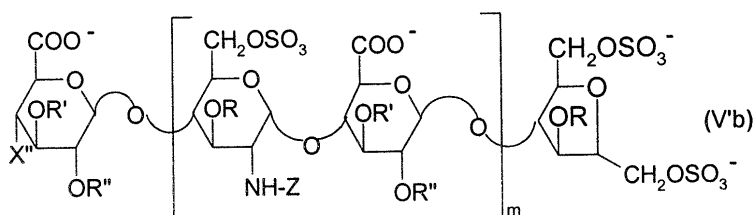
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 3 7】

前記主要種が式 (V'b) の化合物であることを特徴とする請求項 3 6 の LMW-N-アシル-K 5-アミン-O-過硫酸塩。

## 【化 13】



ここで、 $Z$  は ( $C_2 \sim C_4$ ) アシル、 $R'$ 、 $R''$  及び  $R'''$  は、水素又は  $SO_3^-$ 、 $X''$  は  $OH$  又は  $OSO_3^-$ 、硫酸化度は 2.2 ~ 3、 $m$  は 4、5 又は 6、対応するカチオンは化学的又は薬剤上

許容されるものである。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 5 1

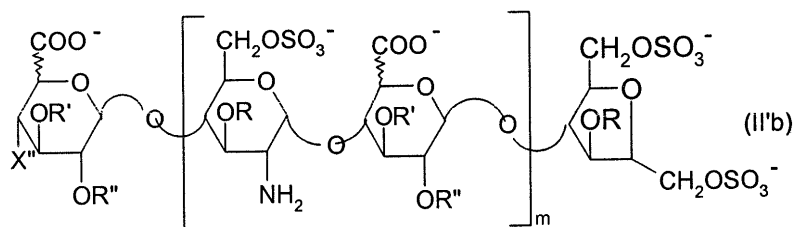
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 5 1】

前記主要種が (II'b) の化合物であることを特徴とする請求項 5 0 の医薬組成物。

【化 1 7】



ここで、R'、R''及びR'''は、水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、X''はOH又はOSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、mは4、5又は6、硫酸化度が3.55～4の場合、ウロン酸単位は、40～60%イズロン酸、グルクロン酸又はイズロン酸単位で出発して、イズロン酸単位は交互に存在し、対応するカチオンは、薬剤上許容されるイオンである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 5 5

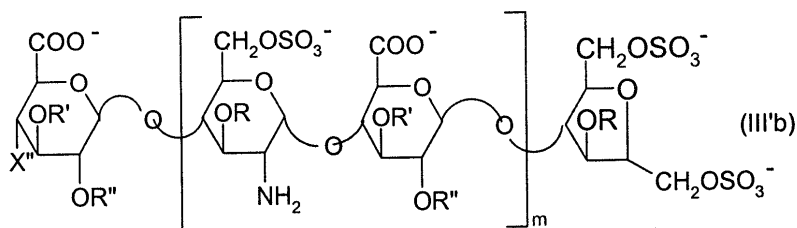
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 5 5】

前記主要種が式 (III'b) の化合物であることを特徴とする請求項 5 0 の医薬組成物。

【化 2 1】



ここで、R'、R''及びR'''は、硫酸化度が2.2～3の場合、水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、mは4、5又は6、対応するカチオンは薬剤上許容されるものである。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 6

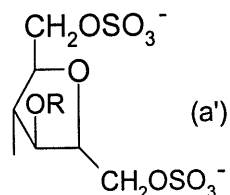
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 6】

亜硝酸解重合、次ぎに、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって得たLMW-K 5-硫酸塩から新規なLMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩のオリジンは、前記鎖混合体の大部分の鎖部分の還元端部に、前述した構造式 (a') (ここで、Rは、水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>である) の硫酸化2,5-無水マニトール単位が存在している。

## 【化 1 1】



ここで、R は、水素又は  $\text{SO}_3^-$  である。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 7

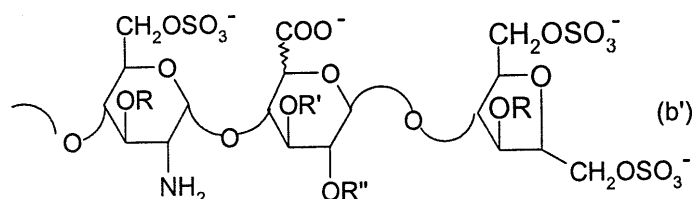
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 7】

従って、前記鎖混合体の鎖の大部分が構造式 (b') で表される。

## 【化 1 2】



ここで、ウロン酸単位は、グルクロン酸又はイズロン酸である。

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 8

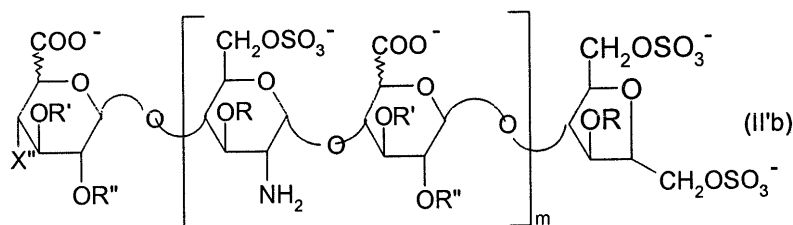
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 8】

前記新規な LMW-エピ K 5 -アミン-O-過硫酸塩の中で好ましいものは、主要種が式 (II' b) の化合物の混合物を含むものである。

## 【化 1 3】



ここで、R、R' 及び R'' は水素又は  $\text{SO}_3^-$ 、X'' は  $\text{OH}$  又は  $\text{OSO}_3^-$ 、m は、4、5 又は 6、ウロン酸単位は 20 ~ 60 % のイズロン酸、硫酸化度が 3.55 ~ 4、グルクロン酸又はイズロン酸単位で出発する場合、イズロン酸単位は交互に存在し、対応するカチオンは化学的又は薬剤上許容されるイオンである。

## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 2

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0112】

亜硝酸解重合、次ぎに、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって得たLMW-K 5-硫酸塩から新規なLMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩のオリジンは、前記鎖混合体の大部分の鎖部分の還元端部に、前述した構造式(a') (ここで、 $R$ は、水素又は $SO_3^-$ である)の硫酸化2,5-無水マニトール単位が存在している。

## 【手続補正10】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0114

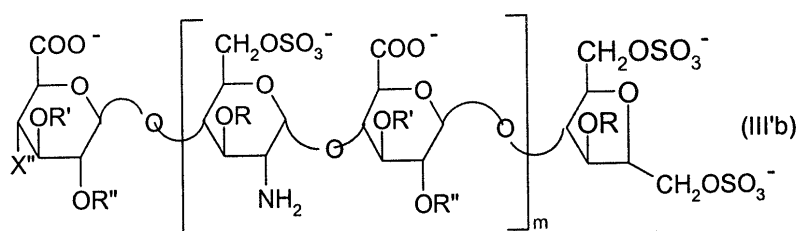
## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0114】

前記新規なLMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩の中で好ましいものは、主要種が式(III'b)の化合物の混合物を含むものである。

## 【化17】



ここで、 $R$ 、 $R'$ 及び $R''$ は水素又は $SO_3^-$ 、 $X''$ は $OH$ 又は $OSO_3^-$ 、硫酸化度が、少なくとも2.2、有利には2.2~3、又は2.3~3、より有利には2.5~3、好ましくは2.7~2.9、 $m$ は4、5又は6、対応するカチオンは化学的又は薬剤上許容されるイオンである。

## 【手続補正11】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0131

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0131】

亜硝酸解重合、次ぎに、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって得たLMW-K 5-硫酸塩から新規なLMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩のオリジンは、前記鎖混合体の大部分の鎖部分の還元端部に、前述した構造式(a') (ここで、 $R$ は、水素又は $SO_3^-$ である)の硫酸化2,5-無水マニトール単位が存在している。

## 【手続補正12】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0132

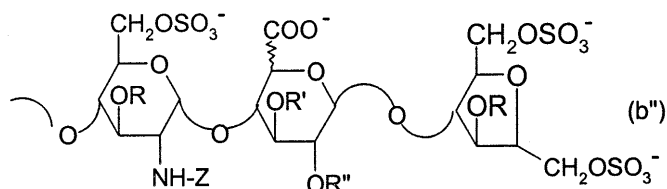
## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0132】

従って、前記鎖混合体の鎖の大部分の還元端部が、上述した構造式(b'')で表される。

## 【化 2 1】



ここで、Zは(C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>)アシル、ウロン酸単位は、グルクロン酸又はイズロン酸である。

## 【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 3

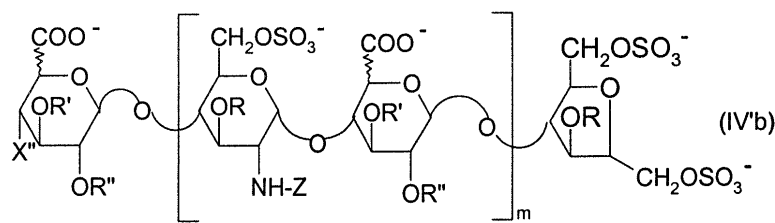
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 3】

前記新規なN-アシル-LMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩の中で好ましいものは、主要種が式(IV'b)の化合物の混合物を含むものである。

## 【化 2 2】



ここで、R、R'及びR''は水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、Zは(C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>)アシル、X''はOH又はOSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、mは4、5又は6、硫酸化度が3.55～4、ウロン酸単位は交互に存在し、グルクロン酸又はイズロン酸から出発し、対応するカチオンが化学的又は薬剤上許容されるイオンである。

## 【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 9】

亜硝酸解重合、次ぎに、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって得たLMW-K 5-硫酸塩から新規なLMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩のオリジンは、前記鎖混合体の大部分の鎖部分の還元端部に、前述した構造式(a') (ここで、Rは、水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>である)の硫酸化2,5-無水マニトール単位が存在している。

## 【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 0

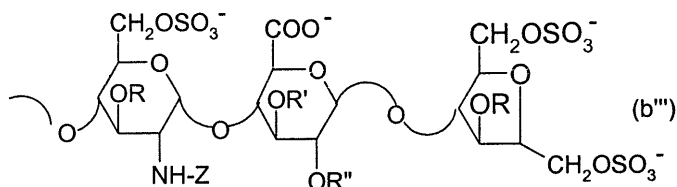
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 0】

従って、前記鎖混合体の鎖の大部分の還元端部が、構造式(b''')で表される。

## 【化 2 6】



ここで、Z、R、R'及びR''は上記定義通り。

## 【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 1

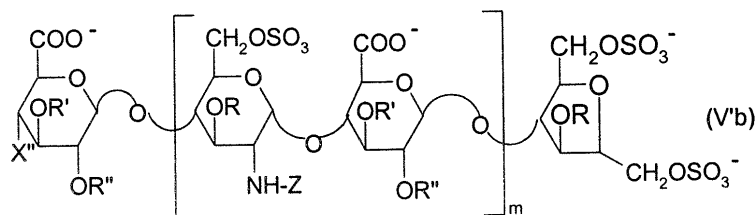
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 1】

前述した新規なN-アシル-LMW-K 5-アミン-O-過硫酸塩の中で、好ましいものは、鎖混合体を有していて、その主要成分種が式(V'b)を有しているものである。

## 【化 2 7】



ここで、Zは(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アシル、R、R'及びR''は水素又はSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、X''はOH又はOSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、硫酸化度が、少なくとも2.2、有利には2.2~3、又は2.3~3、より有利には2.5~3、好ましくは2.7~2.9、mは4、5又は6、対応するカチオンが化学的又は薬剤上許容されるイオンである。

## 【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 8】

【図 1】実施例 1 で製造した硫酸基 / カルボキシ比が 3 . 5 5 の エピ K 5 - アミン - O - 過硫酸塩 の NMR プロトン スペクトルを示すチャートである。

【図 2】実施例 2 で製造した硫酸基 / カルボキシ比が 3 . 5 の エピ K 5 - N - アセチル化 O - 硫酸塩 の NMR プロトン スペクトルを示すチャートである。

【図 3】実施例 3 で製造した硫酸基 / カルボキシ比が 2.87 の エピ K 5 - N - アセチル化 O - 硫酸塩 の NMR プロトン スペクトルを示すチャートである。